New source of synthesis of physiologically active substonces

Yusupova S. S.¹, Kiyamova D. SH.², Pardaeva S. B.³

^{1,2,3}Samarkand State Medical Institute,Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Fiziological active flavinoids and possibilities for sintesis medical drugs used in medicine.In a result of our work excreted flawin Vexibinol and identificed the configuration with IR-, UF-,PMR--,KD-With alanisys methods

Keywords: Flavinoids, soforamin, cofokarpin, matrin, sitozin, alaprin,karotinids, kumarins, rutin, izobavahin, glabrol, trifolirizin, veksibinol.

1. АКТУАЛЬНОСТИ ПРОБЛЕМЫ

Из медицинских научных литератур известно, что применяемые в медицине более 45% лечебные препараты выделены из растений. Потребность к этим препаратам растет ежегодно, так как препараты, полученные путем синтеза, нельзя использовать длительное время, потому что они в большинстве случаях обладают побочными действиями в организме человека. Отсюда понятно, что выделение физиологически активных веществ и на их основе синтезировать их производные, дает возможность создать новые высокоэффективные лекарственные препараты, применяемые в медицинской практике.

На этой проблеме акцентирован также указ президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года $\Pi\Phi$ - 5229 "О мерах по коренному совершенствованию управления фармацевтической отрасли".

Одним из возможных таких растений, из которых можно выделить физиологически активные соединения, являются растения, способные синтезировать фенольные соединения. Среди них, флавоноиды играют важную роль в процессах роста и развития, иммунитета и адаптации растений.

Обладая широким спектром фармакологической активности, флавоноиды применяются в медицине, как желчегонные, гепатозащитные, противоязвенные, капилляроукрепляющие средства. Удачное сочетание малой токсичности и высокой фармакологической активности делает их чрезвычайно перспективными для профилактики и лечения ряда серьезных заболеваний. В последние годы среди них выявлены ряд веществ с противоопухолевыми, гипоазотемическими и тонизирующими свойствами.

2. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Растения семейства бобовых (Fabaceae) являются богатым источником разнообразных по строению и интересных по биологическим свойствам флавоноидов. Выделение и установление химической структуры флавоноидов растений этого семейства, а также поиск путей их использования в медицине и народном хозяйстве представляется актуальной задачей.

Vexibia alopecuroides (L.) Yakovl. (вексибия лисохвостная) – многолетнее сорное растение с простым или несколько разветвленным стеблем. Цветет в апреле – мае, плодоносит в июне-июле, а в сентябре заканчивается цикл его годичного развития. Произрастает группами в степях, глинистых полупустынях, по берегам рек и озер, среди тугайных растений, иногда в предгорной полосе, а также как сорное растение в посевах богарных культур хлопчатника / /1, 2/. Она широко распространена в нашей республик и ее массивы занимают огромные площади. Общая площадь ее массивов в республиках Средней Азии составляет более 2200 га, общий запас надземной части I345-I530 тонн, эксплуатационный – I050-I250 тонн /3/.

Вексибия лисохвостная во Всесоюзный государственный карантин как ядовитый, вредный и опасный сорняк. Свежее растение совершенно не поедается скотом, большая примесь его в сене вызывает отравление . Растение обладает сильным инсектицидным и репеллентным действием, порошок, изготовленный из сухого растения, убивает насекомых ./4/.

В народной медицине толченные семена рекомендуют при плохом пищеварении и отсутствии аппетита ./2/. В тибетской медицине корни входят в состав сложных лекарственных смесей, используемых при сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, онкологических, венерических заболеваниях, а также применяемых в качестве жаропонижающего, противокашлевого и общеукрепляющего средства. Надземную часть используют при туберкулезе легких, ревматизме болезнях горла, глаз и как противолихорадочное средство ./5/.

Из вексибии лисохвостной в различные периоды вегетации выделены софорамин, софокарпин, матрин, L-софоридин, цитизин, алоперин и другие хинолизидиновые алкалоиды./6.7/. В надземной части найдены органические кислоты, каротиноиды, кумарины, тритерпеновые сапонины, витамины, в семенах — жирное масло . /5,6,7/ В листьях и плодах обнаружены рутин (I,35 и I,27 % соответственно) и дубильные вещест./5/.

В даступной наши литературе отсутствовали сведения о глубоком химическом изучении флавоноидов данного растения. Предварительными исследованиями экстрактов отдельных органов вексибии лисохвостной с помощью ТСХ показано, что флавоноидные соединения в основном, сосредоточены в корнях.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Растительным материалом для данного исследования служили корни, заготовленные в Самаркандской и Ташкентской областях. Выделение веществ осуществляли экстракцией этанолом с последующим разделением сгущенного экстракта на петролейно-эфирную, хлороформную и этилацетатную фракции. В петролейный эфир переходят липиды, стерины, воски и другие неполярные соединения. Флавоноиды обнаружены в хлороформной и этилацетатной фракциях, причем основная их доля приходится на первую фракцию.

Для выделения индивидуальных веществ хлороформная фракция спиртового экстракта, а также хлороформный экстракт из корней вексибии лисохвостной были разделены распределительной колоночной хроматографией на силикагеле в градиентной системе хлороформ-метанол. Дальнейшую очистку отобранных фракций проводили методами рехроматографирования на силикагеле и перекристаллизации из подходящих растворителей. В итоге были выделены 6 индивидуальных флавоноидов, 4 из них идентифитированы с изобавахином, глабролом, аммотамнидином и трифолиризином, а вексибинол и вексибидин оказались новыми.

4. СТРОЕНИЕ ВЕКСИБИНОЛА РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вексибинол выделен из хлороформной фракции спиртового экстракта корней в виде оптически активного мелкокристаллического порошка кремого цвета. При восстановлении магнием в соляной кислоте он образует желтое, а с раствором хлорного железа — темно-синее окрашивание. На хроматограммах вексибинол проявляется в виде оранжево-красного пятна после опрыскивания раствором ванилина в серной кислоте.

 $\Phi(3366 \text{ cm}^{-1})$, карбонильной группы, сопряженной с ароматическим ядром (I 604; I 519 см⁻¹). УФ- спектр вексибинола имеет максимум поглощения при 293, 340^* (перегиб) нм, характерные для флавононов и дигидро флавонолов.

На принадлежность соединения I к флавононам указывает наличие в спектре ПМР диагностических сигналов протонов гетероциклического кольца С - H-2 И H-3 /34-36/ и сигналов углеродных атомов С -2 (73,7 м.д.) С-3 (41,4 м.д.) в спектре ЯМР 13 С /77,78/.

В таблице приведены физико-химические свойства флавоноидов вексибии лисохвостной

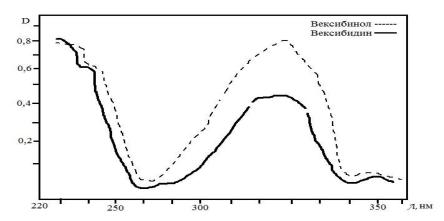
В таблице приведены физико кими теские своиства флавопондов вексиони лисоквостной				
№	Названия соединений	Элементный состав	Т.пл. ⁰ С	/α/D град.
1	Изобавахин	$C_{20}H_{20}O_4$	203-204	-45,3 (э)*
2	Глаброл	$C_{25}H_{28}O_4$	136-137	-39,2 (M)
3	Аммотамнидин	$C_{25}H_{28}O_4$	112-114	+4,5(M)
4	Вексибинол	$C_{25}H_{28}O_6$	174-176	-36,5(M)
5	Вексибидин	$C_{26}H_{30}O_6$	157-158	-43,6(м)
6	Трифолиризин	$C_{21}H_{24}O_{10}$	140-142	-180,7(π)

Обозначения: э - этанол, м- метанол, п- пиридин.

Ацетилированием вексибинола уксусным ангидридом в пиридине получили тетраацетильное производное II, в спектре ПМР которого проявляются сигналы протонов четырех ацетоксильных при 2,23 (9H, c) и 2,29 м.д. (3H,c). Следовательно, вещество I содержит четыре фенольные гидроксильные группы. Действительно, в спектре ПМР вексибинола, снятом в ДМСО α_6 , наблюдаются сигналы протонов при 9,37; 9,63; 10,67 и 12,13 м.д., обусловленные наличием в его составе четырех фенольных гидроксильных групп. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что из шести кислородных атомов молекулы I четыре принадлежат фенольным гидроксильным группам, а остальные два входят в состав Y-пиронового кольца. Этот вывод подтверждается также изучением спектра ЯМР 13 С вексибинола, где резонируют сигналы пяти ароматических атомов углерода(155,2; 158,0; 160,5; 160,8; 164,4 м.д.), связанных с кислородом и углерода карбонильной группы (194,4м.д.) Батохромные сдвиги максимумов поглощений в УФ-спектре с хлористым алюминием и ацетатом натрия /34,35/, а также величина химсдвига сигнала углерода карбонильной группы в спектре ЯМР 17 С /2,7/ указывает на наличие свободных гидроксильных групп при С-5,7.

Метилирование I эфирным раствором диазометана приводит к образованию триметилового эфира III (ПМР-спектр: 3,74; 3,75; 3,76 м.д., каждый по 3H, с). В спектрах ПМР соединений I-III проявляются сигналы протонов трех винилметильных групп, концевой метиленовой группы, олефинового протона, метиленовой группы, присоединенной к ароматическому ядру и еще трех алифатических протонов.





Судя по составу, данным ПМР-спектра и наличию в масс-спектре интенсивных пиков ионов с m/z 301 (М- C_9H_{15})⁺ и m/z 124 (C_9H_{16})⁺ вексибинол должен содержать непредельную боковую алифатическую цепь, состоящую из десяти атомов углерода и имеющую две двойные связи. Гидрирование соединения I по Адамсу приводит к получению тетрагидровексибинола (IV), содержащего по данным спектра ПМР две изопропильные группы. В отличие от спектров соединений I-III, в спектре IV отсутствуют сигналы олефиновых протонов.

Вышеизложенные данные и сравнительный анализ спектров ПМР и ЯМР ¹³С лавандулола (2-изопропенил-5-метилгекс-4-енола), кушенолов A, E, F /6,7/ и вексибинола показало, что в составе последнего имеется 2-изопропенил-5-метилгекс-4-енильная (лавандулльная) боковая цепь, присоединенная к ароматическому ядру С-С связью.

Биологическая активность выделенных флавоноидов.

Установлено, что флавексан в небольших дозах понижает уровень холестерина, β-липопротеидов и триглицеридов в сыворотке крови подопытных животных в условиях экспериментальных гиперлипидемии и атеросклероза.

В опытах на кроликах с экспериментальным атеросклерозом обнаружено четкое защитное действие флавексана, характеризующееся прежде всего снижением атеросклеротического поражения аорты. По своему антиатероматозному действию разработанный нами препарат превосходит широко применяемое лекарственное средство клофибрат (мисклерон). В отличие от клофибрата флавексан является малотоксичным препаратом, введение его в дозах 1000-2000 мг/кг мышам перорально не вызывал каких либо отклонений в поведении экспериментальных животных. Кроме того для флавексана характерно уменьшение проницаемости сосудов при использовании различных раздражающих агентов

(гистамин, ксилол, овальбумин и др.) и антиоксидантное действие, что особенно важно при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАШЕНИЯ ВЕКСИБИНОЛА

5. ВЫВОДЫ

- 1. Исследован химический состав флавоноидов растений семества Fabacea: Vexibia alopecuraides.
- 2.Из корней вексибии лисохвостной выделены новый флаванон и вексибинол а также известные-изобавахин,глаброл, аммотамнидин и трифолиризин:
- 3.Строение и конфигурация вексибинола-(2~S)- $5,7,2^{I},4^{I}$ -тетрагидрокси-6- $(2^{II}$ изопропенил- 5^{II} метилгекс- 4^{II} -енил)-флаванона-установлены в результате химических преврашений и анализа ИК-, УФ-, масс-, ПМР-ЯНР 13 -,КД-спектров;
- 4. Разработан лабораторный способ получения суммы флавоноидов вексибии лисохвостной, обладающей выраженной гиполипидемической и антиатеросклеротической активносьтю.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Аскаров К. А. и др. Новый источник получения БАВ применяемых в народном хозяйстве и медицине //Ilmiy axborotnoma. 2017. №. 103/2. С. 44-47.
- 2. Аскаров К.А, Агеева Т.А, Рашидова С.Т. Отходы шелководства. Пути их переработки,перспективы применения. Подред.О.И, Койфмана.М. Химия 2008,
- 3. Аскаров К. А. и др. МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ ФИТОЛА, ВИТАМИНОВ ГРУППЫ
- 4. Байкулов А. К. и др. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛСТЕРИНЕМИИ //International Scientific and Practical Conference World science. ROST, 2017. Т. 4. № 12. С. 5-8.